Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Breslau (Direktor Prof. Dr. Stepp)

Der Abbau der Gallensäuren im Organismus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie bei der Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Heinz Pommernelle

Breslau 1927

Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig
1927

Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Breslau (Direktor Prof. Dr. Stepp)

Der Abbau der Gallensäuren im Organismus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie bei der Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Heinz Pommernelle

Breslau 1927

Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig
1927

1. Referent: Prof. Dr. Rosenthal

2. Referent: Prof. Dr. Stepp

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Breslau

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548211_0208

I. Über das Schicksal der Gallensäuren im Körper und zur Frage des intravitalen Gallensäurenabbaues.

Wie über die Bildung der Gallensäuren, so ist auch über das Schicksal der Gallensäuren im Organismus nur wenig bekannt. Folgendes kann als sichergestellt betrachtet werden: Ein Teil der in den Darm ergossenen Gallensäuren verläßt unverändert mit dem Kot den Darm (Hoppe-Seyler, Tschernoff, Thannhauser, Chabrol und Bénard), ein anderer Teil wird von der Darmschleimhaut wieder aufgenommen, von der Leber abgefangen und dann von neuem in die Gallenwege entlassen. So entsteht der enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren, wie ihn zuerst Schiff 1861 erkannt und Stadelmann mit seinen Schülern zuerst experimentell bewiesen hat. An seiner Existenz beim Tier und beim Menschen kann heute auf Grund zahlreicher experimenteller und klinischer Untersuchungen nicht mehr gezweifelt werden (Paschkis, Neubauer, Pohl, Foster, Whipple und Hooper, Brugsch und Horsters, Wertheimer u. a.).

Aus dieser Tatsache des inneren Kreislaufs der Gallensäuren ergibt sich zunächst ohne weiteres der Schluß, daß die Gallensäuren nicht als wertlose Stoffwechselschlacken zu betrachten sind, und daß der Körper die von ihm in den Darm ausgeschiedenen Gallensäuren immer wieder von neuem in seinen Stoffwechsel einzubeziehen versucht. Was jenseits der Darmwand mit den erneut aufgenommenen Gallensäuren geschieht,

ob sich das Schicksal der ins Blut wieder übertretenden Gallensäuren mit diesem enterohepatischen Kreislauf erschöpft (Stadelmann, Foster, Whipple und Hooper) oder ob ein Teil von ihnen weiteren intermediären Veränderungen unterliegen kann (Hoppe-Seyler, Naunyn), entzieht sich vorläufig jeder weiteren Kenntnis.

Ähnliches gilt für das Schicksal der Gallensäuren im Darmkanal. Auch hier besteht die Frage, ob die von der Darmschleimhaut nicht aufgenommenen Gallensäuren in toto durch den Kot ausgeschieden werden oder ob ein Teil von ihnen im Darmtraktus weiter abgebaut wird. Für einen bakteriellen Abbau der Gallensäuren sprechen die Untersuchungen von Exner und Heyrovski, Licht, wonach die gallensauren Salze in der Galle und in Bouillon durch Bakterien, besonders der Koli-Typhusgruppe am Cholsäurekomplex so weitgehend verändert werden können, daß sie die Pettenkofersche Reaktion nicht mehr geben, und daß sie nach dem üblichen gravimetrischen Verfahren nicht mehr nachweisbar sind. Licht hat dann diese Ergebnisse dahin erweitert, daß die Darmbakterien die gekuppelten Gallensäuren nicht in ihrer Struktur völlig zerstören, sondern, daß unter ihrer Einwirkung gekuppelte Abbauprodukte entstehen, bei denen die Bindung zwischen Aminosäure und dem Cholsäurederivat nicht aufgehoben wird. So wichtig auch diese Befunde für die Zusammenhänge zwischen Galleninfekten und Steinbildung sein dürften, so erscheint es doch fraglich, ob diese Reagenzglasversuche auch auf die im Darmkanal bestehenden Verhältnisse ohne weiteres übertragen werden können, da die bakterielle Zersetzung der Gallensäuren erst nach vieltägiger Bebrütung nachgewiesen wurde. Über die Wirkung der Verdauungsfermente auf gekuppelte Gallensäuren wissen wir aus den Angaben von Rosenthal und v. Falkenhausen, Licht, daß Pankreasfermente gekuppelte Gallensäuren nicht zu spalten vermögen.

Was die Lehre von der Unzerstörbarkeit der Gallensäuren jenseits der Darmwand betrifft, so gründet sie sich im wesentlichen auf die älteren Versuche Stadelmanns und die mit vollkommenerer Methodik neu aufgenommenen Versuche von Foster, Whipple und Hooper, wonach injizierte Gallensäuren etwa in 12 Stunden scheinbar quantitativ in die Galle ausgeschieden werden. Da die resorbierten Gallensäuren aber zugleich einen kräftigen Sekretionsreiz auf die Leberzellen ausüben, bleibt es sehr schwer abzugrenzen, welchen Anteil die injizierten Gallensäuren und die unter dem Einfluß des Sekretionsreizes frisch abgegebenen Gallensäuren an der Gesamtmenge der ausgeschiedenen Gallensäuren haben. Dazu kommt, daß manche Beobachtungen

dafür sprechen, daß dem sogenannten inneren Kreislauf der Gallensäuren keine so bedeutungsvolle Rolle für den Gallensäurenbestand des Körpers zukommt, wie man seit Schiff und Stadelmann anzunehmen geneigt ist.

So ist es sehr auffällig, daß, wenn man den Gallensäurenkreislauf durch Ableitung der Galle nach außen unterbricht, der Gehalt der Galle an Gallensäuren sich nur um etwa $^1/_3$ der normalen durchschnittlichen Gallensäurenmenge verringert (Stadelmann). Wohl beweist dieses Experiment von neuem die Existenz des inneren Gallensäurenkreislaufs, aber es weist zugleich darauf hin, daß die im enterohepatischen Kreislauf befindlichen Gallensäuren gegenüber der Gesamtproduktion der Gallensäuren sehr zurücktreten. Entweder ist somit die in der Darmwand zur Resorption gelangende Gallensäurenmenge nicht sehr erheblich oder ein Teil der resorbierten Gallensäuren unterliegt weiteren Veränderungen jenseits der Darmwand. Für diese letztere Möglichkeit wären auch die Feststellungen über die Umwandlung von eingeführter Glykocholsäure in Taurocholsäure beim Hunde heranzuziehen. Zwar haben Schiff, Weiss und Stadelmann und neuerdings Wertheimer nach Verfütterung von Glykocholsäure begrenzte Mengen dieser Gallensäure in der Hundegalle wiedergefunden, doch sind nach Socoloff, Rosenkranz und auch Stadelmann diese Mengen gegenüber der eingeführten Glykocholsäure so gering, daß es sehr wahrscheinlich ist, daß die Glykocholsäure im Organismus des Hundes gespalten wird, und daß die freie Gallensäure sich mit dem Taurin des Körpers zu Taurocholsäure verbindet. Aber selbst wenn man hiergegen einwendet, daß es sich bei der Glykocholsäure um eine dem Hunde körperfremde Verbindung handelt, so bleibt doch die Feststellung bestehen, daß zum mindesten unter gewissen Bedingungen ein Mechanismus, wohl fermentativer Art, in Kraft treten kann, der gekuppelte Gallensäuren an ihrer Kupplungsstelle zu spalten vermag. In ähnlicher Richtung weisen die bekannten Befunde von v. Bergmann, die von Foster, Hooper und Whipple in neueren Versuchen bestätigt worden sind, wonach die Injektion von freier Cholsäure zu einer gesteigerten Ausfuhr von Taurocholaten beim Gallenfistelhund führt. Die Gallenfähigkeit der Gallensäuren ist somit wesentlich an eine Kupplung mit Taurin bzw. Glykokoll gebunden. Hieraus ist aber zugleich der weitere Schluß zu ziehen, daß, ebenso wie eine Synthese zwischen Aminosäuren und freien Gallensäuren möglich ist, entsprechend der Reversibilität fermentativer Vorgänge auch eine fermentative Spaltung von gekuppelten Gallensäuren im Organismus vor sich gehen kann.

Es dürfte aus diesen Darlegungen hervorgehen, daß das Schicksal der Gallensäuren und die damit zusammenhängende Frage des intravitalen Gallensäurenabbaues bisher nicht hinreichend geklärt ist, und daß die Lehre vom inneren Kreislauf der Gallensäuren nur in großen Umrissen ein Bild von den hierbei sich abspielenden Vorgängen zu geben vermag. Man gewinnt insbesondere aus den geschilderten Beobachtungen den Eindruck, daß in das Schicksal der Gallensäuren im Organismus möglicherweise fermentative Vorgänge ein-

greifen können, deren Existenz und Bedeutung im normalen und kranken Organismus noch aufzuklären wäre. Sie könnten erhöhte Bedeutung beim Ikterus im Sinne eines Entgiftungsmechanismus gewinnen, wenn die Schranke der Leber, die die Gallensäuren dem Blute normalerweise fernhält, durchbrochen wird und die Gallensäuren als toxische blutfremde Substanzen (Abderhalden) in den großen Kreislauf übertreten.

II. Der Abbau der Gallensäuren im Organismus.

Einer exakten Entscheidung über die Frage des intravitalen Gallensäurenabbaues und seines Mechanismus steht die Schwierigkeit einer Gallensäurenbilanz bei größeren Versuchstieren entgegen. Der Vergleich zwischen Gallensäureneinfuhr und Gallensäurenausfuhr beim Fistelhunde stellt, wie wir bereits ausgeführt haben, keine beweiskräftige Methode dar, da angesichts des starken Sekretionsreizes, den die Gallensäureninjektion darstellt, die Ausscheidung der eingeführten Gallensäuren gegenüber der Ausscheidung frisch in der Leber gebildeter Gallensäuren schwer abgegrenzt werden kann. Eine Klärung dieser Frage wäre nur auf der Grundlage einer gleichzeitigen quantitativen Gallensäurenbestimmung im Blut und in den Organen möglich, und für eine solche quantitative Erfassung der jenseits der Darmwand vorhandenen Gallensäuren ergeben sich beim Gallenfisteltier wegen der Größe des zu untersuchenden Materials fast unüberwindliche Schwierigkeiten. Es kommt dazu, daß mit der Bestimmung der Gallensäurenausfuhr durch die Galle nur das Schicksal der eingeführten Gallensäuren im intermediären Stoffwechsel verfolgt wird, während das Schicksal der Gallensäuren im Darmkanal hierbei überhaupt keine Berücksichtigung findet.

Es ist klar, daß eine exakte Gallensäurenbilanz und damit eine Beantwortung der Frage nach dem Schicksal der Gallensäuren im Körper unter übersichtlichen Bedingungen nur dann gegeben sein kann, wenn der nicht übersehbare Faktor der Eigenproduktion von Gallensäuren als belanglos zurücktritt und die eingeführten Gallensäuren andererseits quantitativ im ganzen Körper und in den Ausscheidungswegen analysiert werden können. Unter solchen günstigen experimentellen Voraussetzungen müßte es alsdann möglich sein, durch Vergleich zwischen Gallensäureneinfuhr und dem im Organismus verbleibenden Gallensäurenrückstand hinreichend genau den im Körper zerstörten Gallensäurenanteil zu ermitteln. Solche übersichtlichen Versuchsbedingungen gibt unserer Ansicht nach die Maus, die den großen experimentellen Vorteil bietet, daß sie in toto verarbeitet werden kann, und die

aus den gleichen Erwägungen heraus auch Bissinger und Lesser zum Studium des Kohlenhydratstoffwechsels unter dem Einflusse des Insulins verwendet haben. Entsprechend ihrer Kleinheit ist ihr Eigenbestand der Gallensäuren so geringfügig, daß, wie uns Leerversuche an der unbehandelten Maus gezeigt haben, der Gallensäurenvorrat sich innerhalb der Fehlerquellen der gasometrischen Gallensäurenbestimmung bewegt; er braucht somit gegenüber den in die Maus eingeführten größeren Gallensäurenquantitäten als Fehlerquelle nicht berücksichtigt zu werden. Damit sind bei der Maus die Grundbedingungen für einen einigermaßen exakten Vergleich zwischen Gallensäureneinfuhr und Gallensäurenrückstand im lebenden Organismus gegeben, und damit eröffnet sich über das Experiment an der Maus ein Weg zur Erforschung des Schicksals der Gallensäuren im Körper.

a) Die intravitale Spaltung der gekuppelten Gallensäuren an der Kuppelungsstelle zwischen Aminosäure und Cholsäure.

Die folgenden Versuche mögen zunächst den Beweis erbringen, daß es mit der von uns früher beschriebenen gasometrischen Methode der Gallensäurenbestimmung im Blut und in den Organen gelingt, die der Maus subkutan zugeführten Gallensäurenmengen bei unmittelbar hieran sich anschließender Tötung der Tiere quantitativ wiederzugewinnen. Wir geben solche Kontrollversuche im Protokoll zur Veranschaulichung der Berechnungen ausführlicher wieder und können uns daher bei unseren späteren Versuchen mit einer tabellarischen Wiedergabe unserer Versuchsergebnisse begnügen.

Zur Injektion wurde eine Lösung von Natriumtaurocholat Merck benutzt, deren Gehalt an gekuppelten Gallensäuren durch gasometrische Bestimmungen genau ermittelt wurde. Es sei an dieser Stelle nochmals hervorgehoben, daß die Gallensäurenpräparate des Handels stark verunreinigt sind, und auch das von uns benutzte Präparat enthielt nach dem gasometrischen Ergebnis nur etwa 50% gekuppelte Gallensäuren. Wegen der Einzelheiten der Gallensäurenbestimmung in der Maus sei auf unsere frühere ausführliche Mitteilung verwiesen. Der nach diesem Verfahren gewonnene Gallensäurenextrakt der in toto verarbeiteten Mäuse wurde zum Schluß quantitativ in genau abgemessenen Wassermengen von 12—16 ccm aufgenommen und je die Hälfte zu Doppelbestimmungen des hydrolysierten und unhydrolysierten Aminostickstoffs verwendet. Die Differenz zwischen dem nach Alkalihydrolyse erhaltenen Gesamtaminostickstoff und den Werten für freien nicht gekuppelten Aminostickstoff zeigt den Gehalt des an Cholsäure gebundenen Aminostickstoffs an, der durch Multiplikation mit dem Faktor 36,69 auf Natriumtaurocholat berechnet wurde. Die für die Beurteilung unerheblichen Differenzen zwischen vorgelegtem und

wiedergefundenem Gallensäurengehalt fallen weniger den Fehlergrenzen des Verfahrens, als vor allem dem hohen Umrechnungsfaktor des Gallensäurenstickstoffs auf Natriumtaurocholat zur Last.

Die Vorbereitung der Mäuse zur alkoholischen Extraktion geschah anfangs durch Gefrieren der Tiere in flüssiger Luft mit anschließender Zertrümmerung im Mörser. In späteren Versuchen überzeugten wir uns davon, daß auch eine feine mechanische Zerstücklung der Mäuse mittels Schere genügt, um eine quantitative Extraktion der Gallensäuren aus dem Mauskörper zu erzielen.

Versuch 1.

Eine 16 g schwere Maus erhält 8 ccm einer Natriumtaurocholatlösung subkutan, die insgesamt 2,157 mg Gallensäurenaminostickstoff bzw. 79,12 mg Natriumtaurocholat enthalten. Sofortige Tötung und Bestimmung des Gallensäurengehalts in der Maus. Gallensäurenextrakt zum Schluß auf 12 ccm mit Aqua destillata aufgefüllt. Zur Analyse des unhydrolysierten und hydrolysierten Aminostickstoffs je 3 ccm in jeder Doppelbestimmung.

Aminostickstoff nach der Hydrolyse	1,37 ccm
» vor » »	0,42 »
Volumen des Gallensäurenstickstoffs in $^1/_4$ Extrakt .	0,95 ccm
Gallensäurenaminostickstoff (entsprechend Druck und Temperatur) in $^1/_4$ Extrakt	0,532 mg

In der ganzen Maus sind somit enthalten:

Gallensäurenaminostickstoff: $4 \times 0{,}532 =$	2,128 mg
Berechnet auf Natriumtaurocholat = ...	78,08 »
Differenz zwischen eingeführtem und	2,157 mg
in der Maus wiedergefundenem Gallensäurenstickstoff .	2,128 »
	— 0,029 mg
Differenz zwischen eingeführtem und	79,12 mg
in der Maus wiedergefundenem Natriumtaurocholat . .	78,08 »
	— 1,04 mg

Ergebnis: 98,7% des in die Maus eingeführten Natriumtaurocholats sind mithin wiedergefunden worden.

Versuch 2.

Eine 18 g schwere Maus erhält 5 ccm einer Natriumtaurocholatlösung subkutan, die insgesamt 1,35 mg Gallensäurenaminostickstoff bzw. 49,45 mg Natriumtaurocholat enthalten. Sofortige Tötung und Bestimmung des Gallensäurengehalts in der Maus. Sonst wie in Versuch 1.

Aminostickstoff nach der Hydrolyse	1,09 ccm
» vor » »	0,48 »
Volumen des Gallensäurenaminostickstoffs in $^1/_4$ Extrakt	0,61 ccm
Gallensäurenaminostickstoff (entsprechend Druck und Temperatur) in $^1/_4$ Extrakt	0,3416 mg

In der ganzen Maus sind somit enthalten:

Gallensäurenaminostickstoff: 4 × 0,3416 = ...	1,3664 mg
Berechnet auf Natriumtaurocholat = ...	49,13 »
Differenz zwischen eingeführtem und	1,35 mg
in der Maus wiedergefundenem Gallensäurenaminostickstoff	1,37 »
	+ 0,02 mg
Differenz zwischen eingeführtem und	49,45 mg
in der Maus wiedergefundenem Natriumtaurocholat . . .	50.27 »
	+ 0,82 mg

Ergebnis: 100% des in die Maus eingeführten Natriumtaurocholats sind mithin wiedergefunden worden.

Es geht aus den beiden angeführten Beispielen hervor, daß es mit dem von uns angewendeten Verfahren gelingt, auch in der Maus die eingeführten Gallensäurenmengen hinreichend quantitativ zu erfassen. Die Fehlergrenzen der Methode gehen hierbei entsprechend unseren früheren Erfahrungen nicht über 5—6% hinaus.

Nach diesen Feststellungen sind wir nun dazu übergegangen, durch gasometrischen Vergleich zwischen Gallensäureneinfuhr und dem nach verschiedenen zeitlichen Abständen sich ergebenden Gallensäurenbestand in der Maus einen Aufschluß über das Schicksal der Gallensäuren im Organismus zu gewinnen.

Um größere Mengen von Gallensäuren in die Maus einführen zu können, ohne schwerere Vergiftungserscheinungen bei den Tieren hervorzurufen, haben wir die Gallensäurenmengen zu gleichen Hälften auf je ein Mäusepaar verteilt und die Gallensäuren nicht auf einmal, sondern gleichmäßig auf vier Injektionstage verteilt subkutan zugeführt. Vom 5. Tage an seit Beginn der Injektionen — 24 Stunden nach Beendigung der Gallensäureninjektionen — wurden dann die Mäusepaare serienweise im Verlaufe der nächsten Versuchstage getötet, worauf ihr Gallensäurengehalt gasometrisch bestimmt wurde. Da ein Teil der zugeführten Gallensäuren durch den Stuhl und manchmal auch durch den Urin (Huppert, Naunyn) unverändert ausgeschieden werden kann, so war es zur Erzielung einer exakten Gallensäurenbilanz erforderlich, auch die Dejekte der Mäuse gemeinsam mit den ganzen Tieren zu verarbeiten. Zu diesem Zwecke wurden während der ganzen Versuchszeit die klein gewählten Behälter der einzelnen Mäusepaare täglich gewechselt und der Käfiginhalt

(Urin, Kot, untergelegtes Filterpapier und beigemengte Zwiebackreste) quantitativ in 96%igen Alkohol überführt. Der alkoholische Extrakt der Exkremente wurde alsdann bei der Gallensäurenanalyse mit dem Extrakt der in toto verarbeiteten zugehörigen Mäuse vereinigt.

Den Ablauf dieser Versuche veranschaulichen die folgenden Versuche.

Versuch 3.

Fünf Mäusepaare erhalten durch 4 Tage täglich 2 ccm einer Natriumtaurocholatlösung subkutan, die nach gasometrischer Bestimmung 11,12 mg Natriumtaurocholat entsprechen. Jedes Mäusepaar erhält somit zusammen innerhalb von 4 Tagen 44,48 mg Natriumtaurocholat.

Quantitativer Ablauf des Gallensäurenabbaues im lebenden Organismus.

Gewicht des Mäusepaares in g	Zufuhr von Natriumtaurocholat insgesamt in mg	Verarbeitung am	Wiedergefunden an Natriumtaurocholat in mg	Gallensäurenabbau in %
36	44,48	5. Tage	37,20	16,4
40	44,48	6. »	30,69	31,1
37	44,48	7. »	27,35	38,6
36	44,48	8. »	20,95	52,9
38	44,48	10. »	25,07	45,7

Ergebnis: Bei etwa 50% der eingeführten gekuppelten Gallensäuren findet innerhalb von 10 Tagen eine intravitale Abspaltung der Aminosäurengruppe statt. Etwa die Hälfte der eingeführten Gallensäuren kann noch nach 10 Tagen im Mauskörper gasometrisch nachgewiesen werden.

Versuch 4.

Die Versuchsanordnung ist die gleiche wie in Versuch 3.

Quantitativer Ablauf des Gallensäurenabbaues im lebenden Organismus.

Gewicht des Mäusepaares in g	Zufuhr von Natriumtaurocholat insgesamt in mg	Verarbeitung am	Wiedergefunden an Natriumtaurocholat in mg	Gallensäurenabbau in %
35	44,48	5. Tage	41,15	7,5
35	44,48	6. »	35,73	19,7
41	44,48	7. »	29,35	34,1
33	44,48	8. »	22,40	49,6
38	44,48	9. »	23,48	49,7

Ergebnis: Bei etwa 50% der eingeführten gekuppelten Gallensäuren findet innerhalb von 9 Tagen eine intravitale Abspaltung der Aminosäurengruppe statt. Etwa die Hälfte der eingeführten Gallensäuren kann noch nach 9 Tagen im Mauskörper gasometrisch nachgewiesen werden.

Versuch 5.

Die Versuchsanordnung ist die gleiche wie in Versuch 3 und 4, nur mit dem Unterschiede, daß jedes einzelne Mäusepaar innerhalb von 4 Tagen nur 36,68 mg Natriumtaurocholat insgesamt erhält.

Quantitativer Ablauf des Gallensäurenabbaues im lebenden Organismus.

Gewicht des Mäusepaares in g	Zufuhr von Natriumtaurocholat insgesamt in mg	Verarbeitung am	Wiedergefunden an Natriumtaurocholat in mg	Gallensäurenabbau in %
35	36,68	5. Tage	34,24	6,7
33	36,68	6. »	29,36	20,0
35	36,68	7. »	23,48	36,0
34	36,68	8. »	18,13	50,6
37	36,68	9. »	19,20	47,6

Ergebnis: Die intravitale Spaltung der eingeführten gekuppelten Gallensäuren vollzieht sich in gleicher Weise wie in den vorangehenden Versuchen 3 und 4: Innerhalb von 9 Tagen werden etwa 50% der Gallensäuren an der Bindungsstelle zwischen Aminosäure und Cholsäure gespalten.

Es geht aus den Befunden der Versuche 3—5 unter gleichzeitiger Berücksichtigung der noch später zu schildernden ergänzenden Experimente übereinstimmend hervor, daß in erheblichem Umfange ein Gallensäurenabbau im Organismus stattfindet und daß sich auf Grund der gasometrischen Ergebnisse diese Veränderungen der Gallensäurenstruktur im Sinne einer Sprengung der Kupplungsstelle zwischen Aminosäure und freier Gallensäure definieren lassen.

Diese Spaltung der eingeführten Gallensäuren ist bereits am Tage nach Beendigung der Injektionen erkennbar und beträgt zwischen dem 8.—10. Versuchstag etwa 50% der in den Mauskörper eingeführten Gallensäuren. Da ein Verlust an Gallensäuren nach außen bei unserer Versuchsanordnung infolge quantitativer Einbeziehung der Dejekte in die Analysen nicht stattgefunden hat, so geben die gewonnenen Zahlen

in der Tat einen gewissen quantitativen Einblick in die Abbauvorgänge, denen die gekuppelten Gallensäuren im Körper unterliegen.

Versuchen wir aus den gewonnenen Zahlenwerten ein ungefähres Bild von der Größe der täglich sich vollziehenden intravitalen Gallensäurenabspaltung im Experiment zu gewinnen, so darf man auf Grund unserer Versuchsergebnisse davon ausgehen, daß in einem Mäusepaar von rund 40 g Gewicht täglich — gemessen an der täglichen Verminderung des eingeführten Taurocholats — etwa 5 mg gekuppelte Gallensäuren gespalten werden. Da in keinem unserer Experimente diese Mittelwerte wesentlich überschritten werden, so darf man aus ihnen zugleich schließen, daß in ihnen mit großer Wahrscheinlichkeit Maximalleistungen des Organismus zum Ausdruck kommen. Übertragen auf den Hund von etwa 10 kg Gewicht, würde man zu dem Ergebnis gelangen, daß parenteral bis zu 1,25 g gekuppelte Gallensäuren, d. h. bis zu 50% der täglichen Gallensäurenausscheidung beim Gallenfistelhund (Chabrol und Bénard, Foster, Hooper und Whipple) intravital an der Kuppelungsstelle gespalten werden könnten. Das sind Werte, die, mögen sie auch noch so grob geschätzt sein, doch immerhin für eine nicht unerhebliche Bedeutung dieser Spaltungsvorgänge für das Schicksal der Gallensäuren im Körper sprechen.

b) Der Abbau des Cholsäurekomplexes im Organismus.

Es bleibt weiter die Frage zu behandeln, ob die Abbauvorgänge sich auf die Sprengung der Kupplungsstelle der Gallensäuren beschränken oder ob sich auch Veränderungen am Cholsäurekomplex vollziehen, durch die die Struktur des Gallensäurenmoleküls weitere mehr oder minder erhebliche Abwandlungen erfährt. Da hierüber die Ergebnisse der gasometrischen Methode nichts auszusagen vermögen, so haben wir zur Ergänzung unserer Befunde auch die kolorimetrische Methode von Herzfeld und Haemmerli herangezogen, die eine anscheinend für Cholsäure spezifische Modifikation der Pettenkoferschen Reaktion darstellt und nach unseren Erfahrungen zur quantitativen Schätzung größerer Differenzen, wie sie in unseren Bilanzversuchen in Betracht kommen, verwertet werden kann. Unsere Resultate in dieser Richtung waren gleichfalls so eindeutig, daß wir auch über das Schicksal des Cholsäurekomplexes im Körper etwas bestimmtes auszusagen vermögen.

Folgende Beispiele seien hierfür angeführt:

Versuch 6.

A. (Kontrollversuch). Eine 17 g schwere Maus erhält 4 ccm einer Natriumtaurocholatlösung subkutan, die nach gasometrischer Berechnung etwa

40 mg Natriumtaurocholat insgesamt entsprechen. Sofortige Tötung und Herstellung des Gallensäurenextrakts wie bisher. Bei kolorimetrischer Bestimmung werden etwa 50 mg Gallensäuren in der Maus gefunden.

B. Ein Mäusepaar von zusammen 33 mg erhält in 4 Tagen die gleiche Menge von 40 mg Natriumtaurocholat (nach gasometrischer Bestimmung) subkutan zugeführt. Tägliche Überführung der Dejekte in 96%igen Alkohol. Tötung am 10. Versuchstage, 6 Tage nach Beendigung der Injektionen. Vereinigung des Gallensäurenextraktes aus den ganzen Mäusen und ihren Ausscheidungen. Bei kolorimetrischer Bestimmung werden etwa 12,5 mg Gallensäuren in den Mäusen einschließlich ihrer Dejekte wiedergefunden.

Ergebnis: Die eingeführten Gallensäuren werden im Organismus auch an der Cholsäuregruppe abgebaut, so daß etwa 75% der eingeführten Gallensäuren innerhalb von 10 Tagen nicht mehr die nach Herzfeld und Haemmerli modifizierte Pettenkofersche Reaktion geben.

Versuch 7.

Wiederholung des gleichen Versuchs.

A. (Kontrollversuch). In der nach der Gallensäureninjektion sofort getöteten Maus werden bei kolorimetrischer Bestimmung des Gallensäuren extraktes etwa 50 mg Gallensäuren in der Maus gefunden.

B. Ein Mäusepaar von zusammen 37 g Gewicht erhält die gleiche Gallensäurenmenge innerhalb von 4 Tagen zugeführt. Tötung am 10. Versuchstage. Weiteres vgl. Versuch 6, B. Bei kolorimetrischer Bestimmung der ganzen Mäuse einschließlich ihrer Dejekte werden 9,4 mg Gallensäuren wiedergefunden.

Ergebnis: Die eingeführten Gallensäuren werden im Organismus auch an der Cholsäuregruppe so weitgehend abgebaut, daß innerhalb von 10 Tagen etwa 80% der eingeführten Gallensäuren nicht mehr die nach Herzfeld und Haemmerli modifizierte Pettenkofersche Reaktion geben.

Mit diesen Versuchsergebnissen dürfte angesichts dieser auch kolorimetrisch sich ergebenden großen Differenzen zwischen Gallensäureneinfuhr und Gallensäurenbestand in der Maus gezeigt sein, daß im Körper ein tiefgehender Gallensäurenabbau in beträchtlichem Umfange stattfinden kann: Nicht nur die Kupplungsstelle zwischen Aminosäuren und Cholsäuren kann gesprengt werden, sondern auch die Cholsäuregruppe kann so erheblich verändert werden, daß sie eine ihrer wichtigsten Eigenschaften, die Pettenkofersche Reaktion verlieren kann.

Wohin im Körper diese Umwandlungsprozesse an den Gallensäuren zu verlegen sind, ob für die Spaltung der gekuppelten Gallensäuren und

für die Abwandlung des Cholsäurekomplexes gleiche oder verschiedene Gewebssysteme in Betracht kommen, wird in einem der folgenden Abschnitte noch näher dargelegt werden.

Man könnte gegen die Beweiskraft der eben geschilderten Versuche den Einwand erheben, daß es sich hierbei nicht um einen intravitalen Gallensäurenabbau zu handeln braucht, sondern daß die mit dem Kot zusammen ausgeschiedenen zunächst noch unveränderten gekuppelten Gallensäuren erst außerhalb des Körpers den zerstörenden fermentativen und bakteriellen Kräften der Dejekte unterliegen. Wir haben zwar dieser Möglichkeit von vornherein dadurch Rechnung zu tragen versucht, daß wir stets nach 24 Stunden den Inhalt des Glasbehälters der Mäuse quantitativ in 96%igen Alkohol überführten, doch bleibt immerhin die Frage bestehen, ob nicht innerhalb dieser Zeit außerhalb des Körpers eine Spaltung und Zerstörung der Gallensäuren stattfinden könne, die sich mit der Reihe der Versuchstage analog unseren Resultaten erhöhen könnte. Der Berechtigung dieses Einwandes steht freilich entgegen, daß weder die Darmfermente noch die Darmbakterien die Gallensäuren an ihrer Kupplungsstelle zu sprengen vermögen (Rosenthal und v. Falkenhausen, Licht). Immerhin erschien es uns wünschenswert, auch experimentell diesem Einwande zu begegnen, wofür folgendes Versuchsbeispiel angeführt werden möge.

Versuch 8.

Exkremente, Zwiebackreste, Filterunterlagen von vier Mäusen, die 2 Tage zusammengehalten wurden, werden für 24 Stunden bei Zimmertemperatur mit einigen Kubikzentimeter einer Natriumtaurocholatlösung digeriert, die insgesamt nach gasometrischer Bestimmung 40,76 mg Natriumtaurocholat enthalten.

Bilanz	Gallensäurenamino-stickstoff in mg	Natriumtaurocholat in mg
Vorgelegt . . .	1,111	40,76
Wiedergefunden	1,160	42,56
Differenz . . .	+0,049	+ 1,8

Ergebnis: Innerhalb von 24 Stunden findet eine nachweisbare Spaltung der gekuppelten Gallensäuren außerhalb des Körpers durch den Kot der Versuchstiere nicht statt.

Es darf somit aus diesem Ergebnis der Schluß gezogen werden, daß für die Spaltung der Gallensäuren in unseren Experimenten intravitale, innerhalb des Mauskörpers sich vollziehende Vorgänge verant-

wortlich zu machen sind, und daß ein Einfluß der Dejekte extra corpus hierbei keine wesentliche Rolle spielt. Es wird in einem späteren Abschnitt auch der direkte Beweis dafür erbracht werden, daß die intravitale Spaltung der gekuppelten Gallensäuren durch bisher unbekannte Fermente bewirkt wird, die an die Organzellen gebunden sind. In einem weiteren Abschnitt wird dann auch zu dem Mechanismus der Gallensäurenzerstörung am Cholsäurekomplex näher Stellung genommen werden.

III. Über die Ausfuhr gekuppelter Gallensäuren und ihre Beziehung zur Gallensäureneinfuhr.

Bei unseren Gallensäurenbilanzversuchen an der Maus ist bisher unberücksichtigt geblieben, daß ein Teil der in den Darm entleerten Gallensäuren unverändert den Körper durch den Kot verläßt und daß mithin mehr oder minder frühzeitig ein Teil der Gallensäuren den Einwirkungen des Organismus entzogen wird. Wenn auch dieser Vorgang nicht geeignet ist, prinzipiell etwas an der Feststellung einer intravitalen Gallensäurenspaltung zu ändern, so erscheint es doch zur exakten Beurteilung der Gallensäurenbilanz und des Umfangs der Gallensäurenspaltung von Wichtigkeit, die Größe dieses Ausscheidungsvorgangs auch quantitativ zu kennen.

Um hier einen Einblick zu gewinnen, haben wir vier Mäusepaare entsprechend der bisherigen Versuchsanordnung 4 Tage mit bekannten Gallensäurenmengen vorbehandelt und am 10. Versuchstage analysiert, nur mit dem Unterschiede, daß die Extrakte der ganzen Mäuse und ihrer 10tägigen Dejekte nicht vereinigt, sondern getrennt auf ihren Gallensäurengehalt untersucht wurden.

Auch hier war das Versuchsergebnis in allen Experimenten mit unwesentlichen Varianten völlig übereinstimmend, so daß wir uns mit der Wiedergabe eines typischen Versuchs wohl begnügen dürfen.

Versuch 9.

Zwei Mäuse von insgesamt 37 g Gewicht werden innerhalb von 4 Tagen mit einer Natriumtaurocholatlösung gespritzt, deren zugeführte Menge 39,93 mg Natriumtaurocholat nach der gasometrischen Bestimmung und 50 g freien + gebundenen Cholaten nach der kolorimetrischen Methode (Herzfeld und Haemmerli) entspricht. Am 10. Versuchstage, 6 Tage nach Beendigung der Injektionen, Tötung der Tiere. Die Mäuse und die täglich unter 96%igen Alkohol aufgefangenen Exkremente werden getrennt auf ihren Gallensäurengehalt gasometrisch und kolorimetrisch verarbeitet.

Tabelle A.

Gasometrische Bestimmung der Gallensäuren im Mauskörper und in den Exkrementen.

Gallensäureneinfuhr	Gallensäurenbestand nach 10 Tagen			Gallensäurenabbau in %	
	Mauskörper allein	Exkremente allein	Mauskörper + Exkremente	**ohne** Abzug des Gallensäurenverlustes durch den Kot	**mit** Abzug des Gallensäurenverlustes durch den Kot
39,93 mg Natriumtaurocholat	Wiedergefundene Gallensäuren in mg			40,2	55,6
	12,85	11	23,85		
	Wiedergefundene Gallensäuren in %				
	32,2	27,6	59,8		

Tabelle B.

Kolorimetrische Bestimmung der Gallensäuren im Mauskörper und in den Exkrementen.

Gallensäureneinfuhr	Gallensäurenbestand nach 10 Tagen			Gallensäurenabbau in %	
	Mauskörper allein	Exkremente allein	Mauskörper + Exkremente	**ohne** Abzug des Gallensäurenverlustes durch den Kot	**mit** Abzug des Gallensäurenverlustes durch den Kot
etwa 50 mg	Wiedergefundene Gallensäuren in mg			81,2	86,7
	6,25	3,13	9,38		
	Wiedergefundene Gallensäuren in %				
	12,5	6,26	18,76		

Vergleicht man in den Tabellen A und B die Beziehungen zwischen Gallensäureneinfuhr und Gallensäurenausfuhr, so zeigt sich auf Grund der gasometrischen Bestimmung, daß von den zugeführten 39,93 mg Natriumtaurocholat innerhalb der 10 Versuchstage 11 mg gekuppelte Gallensäurenkörper, d. h. 27,6% der Einfuhr durch die Ausscheidungswege aus dem Körper entfernt werden. Etwa 32,2% der eingeführten Taurocholate lassen sich noch im Mauskörper nach 10 Tagen nachweisen, während der Rest, also 55,6% der gekuppelten Gallensäuren als gespalten zu betrachten sind. Man wird das lange Verbleiben der eingeführten Gallensäuren im Körper zum wesentlichen Teile wohl darauf zurückführen dürfen, daß die injizierten Taurocholate immer wieder von neuem in den enterohepatischen Kreislauf aufgenommen werden. Es ist aber auf Grund der von Rosenthal und Wislicki nachgewiesenen zellulären Fixation der Gallensäuren auch daran

zu denken, daß ein Teil der eingeführten Gallensäuren im Körper deponiert bleibt und an den Ablagerungsstellen weiteren Veränderungen unterliegt.

Auch bei der kolorimetrischen Bestimmung der Cholsäuregruppen nach Herzfeld und Haemmerli ist ein Übertritt der Gallensäuren in die Dejekte nachweisbar. Entsprechend dem auch im vorigen Abschnitt festgestellten beträchtlichen Cholsäureabbau sind sowohl in den Ausscheidungen, wie im Körper, nur geringe Mengen von unveränderten Gallensäuren noch wiederzufinden. Nur etwa 6 mg der eingeführten Cholate sind in den Exkrementen wiederzugewinnen, während die in der ganzen Maus kolorimetrisch noch feststellbaren Cholatmengen nur 12,5% der eingeführten Taurocholate betragen.

Diese in den beiden Tabellen A und B, ebenso wie in den früheren Versuchen 3—5 und 6—7 sich ergebenden quantitativen Unterschiede des Gallensäurenabbaues sind so beträchtlich, daß sie wohl nicht mit dem Unterschiede der Methoden und ihrer Fehlerquellen befriedigend erklärt werden können. Während nach der gasometrischen Methode in dem angegebenen Versuch der Gallensäurenabbau rund 50% beträgt, sind innerhalb der gleichen Zeit in den gleichen Tieren nach dem kolorimetrischen Verfahren etwa 80% der eingeführten Gallensäuren nicht mehr wiederzufinden. Demgegenüber sind die Unterschiede zwischen den gasometrischen und kolorimetrischen Bestimmungen des Ausgangsmaterials ganz wesentlich geringer: Nach der gasometrischen Methode betragen die eingeführten Gallensäuren etwa 40 mg, nach der kolorimetrischen etwa 50 mg.

Bei aller Zurückhaltung gegenüber dem kolorimetrischen Verfahren, das sicherlich nur zu groben Schätzungen berechtigt, dürften jedoch solche beträchtlichen Differenzen weniger in der verschiedenen Methodik, als zu einem wesentlichen Teil in dem verschiedenen Mechanismus des intravitalen Gallensäurenabbaues selbst begründet sein. Haben wir bereits in dem vorigen Abschnitt gezeigt, daß der Abbau der Gallensäuren im Organismus sowohl in einer Abspaltung von Glykokoll und Taurin von ihrer Cholsäuregruppe, wie in einer Zerstörung des Cholsäureradikals selbst in die Erscheinung tritt, so weisen die auffallenden Unterschiede in den Ergebnissen der gasometrischen und kolorimetrischen Methode darauf hin, daß die Gallensäurenspaltung an der Kupplungsstelle und die Zerstörung der Cholsäuregruppe nicht Funktionen des gleichen biologischen Vorganges sind, sondern, daß hier zwei verschiedene und voneinander weitgehend unabhängige Mechanismen ineinandergreifen. So entsteht von selbst die Frage,

der wir im nächsten Abschnitt unserer Arbeit näher treten, ob diese beiden verschiedenartigen Zerstörungsprozesse der Gallensäuren in die gleichen Gewebskomplexe zu lokalisieren sind oder ob ihrer Verschiedenheit auch ein verschiedenartiges biologisches Substrat entspricht.

IV. Die Spaltung der Gallensäuren durch Organfermente.

Die Frage nach dem Ort des sich im Organismus vollziehenden Gallensäurenabbaues führte uns dazu, die Einwirkung von Organsuspensionen auf gallensaure Salze im Reagenzglasversuch zu verfolgen. Wir gingen hierbei von der Voraussetzung aus, daß, falls es sich bei der intravitalen Gallensäurenspaltung um fermentative Wirkungen jenseits der Darmwand handelt, die gleichen fermentativen Leistungen möglicherweise auch außerhalb des Körpers im Organbrei in die Erscheinung treten könnten.

Unter solchen Gesichtspunkten haben wir entsprechend den angegebenen Protokollen Leber- und Milzbrei vom Menschen und vom Tier in einer 5%igen Fluornatriumlösung zusammen mit Gallensäuren 10 Tage bei Brutschranktemperatur digeriert und während dieser Zeit in täglichen Doppelbestimmungen den Gehalt des Gemisches an gekuppelten Gallensäuren mittels der gasometrischen Methode festgestellt. Während dieser Zeit wurde, um bakterielle Mitwirkungen nicht zu übersehen, mehrfach das Gemisch durch Überimpfung mehrerer Ösen in Nährbouillon bakteriologisch kontrolliert. Es erwies sich wegen der hohen Fluornatriumkonzentration in sämtlichen Versuchen als steril. Der Ablauf dieser Autolyseversuche ist aus den folgenden Protokollen ersichtlich.

Versuch 10.

Folgende Versuchsreihen wurden angesetzt mit menschlicher Leber.

1. 50 g Leberbrei + 100 ccm 5%iges NaFl + 20 ccm 5%iges Natriumtaurocholat = 170 ccm.
2. 50 g Leberbrei + 100 ccm 5%iges NaFl (3 Stunden im Dampftopf) + 20 ccm 5%iges Natriumtaurocholat = 170 ccm.
3. 50 g Leberbrei + 100 ccm 5%iges NaFl + 20 ccm 0,85%iges NaCl = 170 ccm.
4. 50 ccm 0,85%iges NaCl + 100 ccm 5%iges NaFl + 20 ccm 5%iges Natriumtaurocholat = 170 ccm.

Sämtliche Gemische verbleiben während des ganzen Versuchs im Brutschrank bei 37°. Zur Gallensäurenbestimmung werden stets $^1/_{10}$ der Gesamtmenge, also 17 ccm = 5 g Leberbrei verwendet, die immer zu Doppelanalysen benutzt wurden. Aus den erhaltenen Werten wurde der gesamte Gallensäurengehalt des Gemisches berechnet.

Gallensäurenbestimmung am	1	2	3	4
	Leberbrei + Gallensäuren in mg	Gekochter Leberbrei + Gallensäuren in mg	Kontrollversuche	
			Leberbrei allein	Gallensäuren allein in mg
1. Tage	588,8	556,4	0	601,2
3. »	601,2	—	—	—
5. »	449,6	585,2	—	588,8
8. »	286,0	—	—	—
10. »	243,2	570,8	0	566,0

Versuch 11.

Versuchsanordnung wie vorher unter Verwendung eines anderen Leberbreies vom Menschen.

Gallensäurenbestimmung am	1	2	3	4
	Leberbrei + Gallensäuren in mg	Gekochter Leberbrei + Gallensäuren in mg	Kontrollversuche	
			Leberbrei allein	Gallensäuren allein in mg
1. Tage	601,6	582,5	0	589,8
4. »	601,6	582,5	—	—
6. »	322,8	608,6	0	—
8. »	278,8	608,6	0	602,4
23. »	146,8	606,5	—	—

Versuch 12.

Folgende Versuchsreihen wurden mit menschlicher Milz angesetzt:

1. 30 g Milzbrei + 60 ccm 5%iges NaFl + 12 ccm 5%iges Natriumtaurocholat = 102 ccm.

2. 30 g Milzbrei + 60 ccm 5%iges NaFl (3 Stunden im Dampftopf) + 12 ccm 5%iges Natriumtaurocholat = 102 ccm.

3. 30 g Milzbrei + 60 ccm 5%iges NaFl + 12 ccm 0,85%iges NaCl = 102 ccm.

Sämtliche Gemische verbleiben während der ganzen Versuchszeit im Brutschrank bei 37°. Zur Gallensäurenbestimmung werden stets 17 ccm der Gemische verwendet; die in Doppelbestimmungen erhaltenen Analysenzahlen werden auf die gesamte Menge des Gemisches umgerechnet:

Gallensäurenbestimmung am	1 Milzbrei + Gallensäuren in mg	2 Gekochter Milzbrei + Gallensäuren in mg	3 Kontrollversuch Milzbrei allein
1. Tage	366,9	353,9	0
3. »	354.2	—	—
5. »	244,1	343,5	—
8. »	154,3	—	—
10. »	149.7	344.2	0

Versuch 13.

Folgende Versuchsreihen wurden mit menschlicher Milz angesetzt:

1. 50 g Milzbrei + 100 ccm 5%iges NaFl + 20 ccm 5%iges Natriumtaurocholat = 170 ccm.

2. 50 g Milzbrei + 100 ccm 5%iges NaFl (3 Stunden im Dampftopf) + 20 ccm 5%iges Natriumtaurocholat = 170 ccm.

3. 50 g Milzbrei + 100 ccm 5%iges NaFl + 20 ccm 0,85%iges NaCl = 170 ccm.

4. 25 ccm 0,85%iges NaCl + 20 ccm 5%iges NaFl + 5 ccm 5%iges Natriumtaurocholat = 50 ccm.

Gallensäurenbestimmung am	1 Milzbrei + Gallensäuren in mg	2 Gekochter Milzbrei + Gallensäuren in mg	3 Kontrollversuche Milzbrei allein	4 Kontrollversuche Gallensäuren allein in mg
1. Tage	616,4	568.0	0	144,8
4. »	587,2	—	—	—
6. »	366,8	557,6	—	—
8. »	308,0	572,4	—	—
23. »	322,8	572,4	0	150,6

In gleicher Weise fielen auch entsprechende Versuche mit Hammelmilz aus.

Unsere Versuche zeigen sämtlich ein übereinstimmendes Bild: Bei Digerierung von Leber- und Milzbrei mit Gallensäuren tritt vom 5.—6. Tage an eine zunehmende Spaltung der Gallensäuren an ihrer Kupplungsstelle auf. Sie erreicht anscheinend ihr Maximum zwischen dem 8. und 10. Tage der Mischung und scheint dann, soweit das Ergebnis des 23. Tages anzeigt, nur langsam fortzuschreiten oder sogar aufzuhören. Diese Gallensäurenspaltung ist

fermentativer Natur. Denn sie bleibt stets nach vorherigem Kochen des Organbreies aus; es handelt sich somit um einen koktolabilen Vorgang.

Wie die Kontrollversuche weiter zeigen, erfährt der Gallensäurengehalt der allein angesetzten Taurocholatlösung innerhalb der ganzen Versuchszeit keine Veränderung. Auch bakterielle Prozesse spielen bei dem Spaltungsvorgang an den Gallensäuren keine Rolle, da durch die bakterizide Fluornatriumwirkung die Gemische steril blieben und außerdem nach den Untersuchungen von Licht die Bakterien wohl die Cholsäuregruppe zu verändern vermögen, aber nicht die Bindung zwischen Aminosäuren und Cholsäure sprengen können.

Es ist bemerkenswert — und ähnliches zeigte sich auch in den Versuchen des Abschnitts II über die intravitale Gallensäurenspaltung — daß auch im Reagenzglas die fermentative Spaltung der gekuppelten Gallensäuren nicht sofort, sondern erst um den 5. Versuchstag deutlich einzusetzen beginnt. Ob hier zu Beginn antifermentative Prozesse die Wirksamkeit der gallensäurenspaltenden Fermente zu verhindern vermögen, oder ob diese Fermente erst mit der fortschreitenden autolytischen Zerstörung der Zellstruktur frei werden, vermögen wir vorläufig nicht zu entscheiden.

Mit diesen Befunden über das Vorkommen gallensäurenspaltender Fermente in den Organen außerhalb des Organismus dürfte auch der Mechanismus der im lebenden Organismus sich vollziehenden Gallensäurenspaltung eine Klärung erfahren haben. Man wird hiernach annehmen dürfen, daß auch im Körper die Spaltung der Gallensäuren an ihrer Kupplungsstelle auf die Wirkung gleichartiger Fermente zurückzuführen ist, und daß mithin der intravitale fermentative Spaltungsprozeß in die Organzellen jenseits der Darmwand zu verlegen ist.

V. Über die Unabhängigkeit des Cholsäure-Abbaues von der fermentativen Spaltung der gekuppelten Gallensäuren.

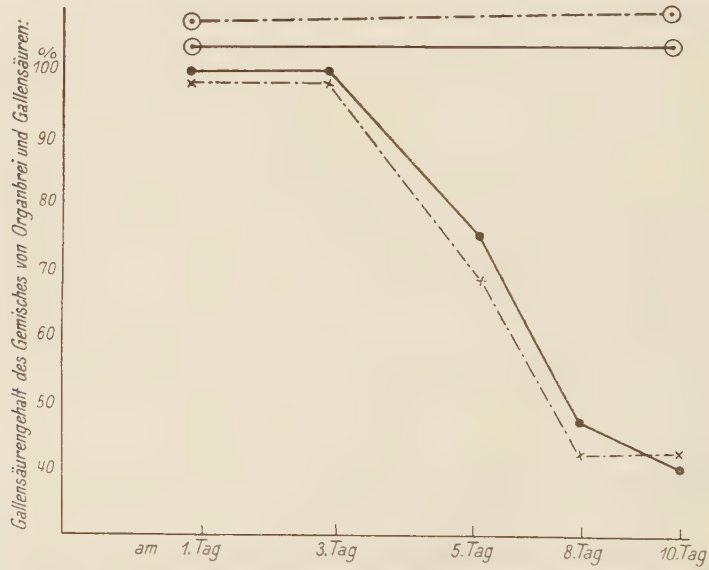
In Abschnitt III wurde bei der Besprechung der tierexperimentellen Ergebnisse bereits darauf hingewiesen, daß die Spaltung der Gallensäuren an ihrer Kupplungsstelle mit Taurin bzw. Glykokoll und die Zerstörung des Cholsäureradikals im Organismus nicht an das gleiche biologische Substrat gebunden sein dürften, sondern, daß zwei verschiedene und voneinander unabhängige Vorgänge hier in die Erscheinung treten. Nachdem wir in den Organzellen die Existenz gallensäurenspaltender Fermente nachgewiesen hatten, lag es daher nahe, die Be-

ziehungen dieses fermentativen Prozesses zum Cholsäureabbau auch unter den Bedingungen des Reagenzglasversuchs zu verfolgen. So ergab sich folgende weitere Fragestellung: Läßt sich unter den Bedingungen des Reagenzglasversuchs entsprechend der zunehmenden fermentativen Sprengung der gekuppelten Gallensäuren auch eine gleichsinnige Zerstörung der Cholsäuregruppe durch Organzellen nachweisen, oder besteht auch in vitro kein engerer Zusammenhang zwischen der Gallensäurenspaltung an der Kupplungsstelle und dem Abbau der gekuppelten Gallensäuren am Cholsäureradikal? Bei der Begrenztheit des kolorimetrischen Verfahrens und seiner Fehlerquellen konnten nur ganz grobe Unterschiede zu verwertbaren Schlußfolgerungen berechtigen.

Solche beträchtlichen Differenzen sind nun in der Tat vorhanden, wie dies die folgende graphisch wiedergegebene Darstellung veranschaulicht.

Versuch 14.

Über den Abbau von Natriumtaurocholat durch Leber- und Milzbrei.



●——● = Leber
×·····× = Milz
} Prozentuale Abnahme des Gallensäuren-Amino-N infolge fermentativer Spaltung des Natriumtaurocholats an der Kupplungsstelle (Gasometrische Bestimmung).

⊙——⊙ = Leber
⊙·····⊙ = Milz
} Kein Abbau des Natriumtaurocholats an der Cholsäuregruppe (Kolorimetrische Bestimmung).

In diesen Versuchen wurde das Schicksal des dem Leber- und Milzbrei hinzugefügten Natriumtaurocholats gleichzeitig gasometrisch

und kolorimetrisch verfolgt, d. h. der Einfluß der Organzellen auf die Kupplungsstelle des Natriumtaurocholats und auf die Cholsäuregruppe selbst vergleichsweise untersucht. Wie die wiedergegebenen Kurven demonstrieren, tritt nur ein Einfluß der Organsuspensionen auf die Kupplungsstelle des taurocholsauren Natriums in die Erscheinung: Während im Verlaufe der Versuchstage infolge der Absprengung des Taurins von der Cholsäure der Gallensäurenaminostickstoff immer mehr absinkt, erfährt der Cholsäurebestand der Gemische während der ganzen Versuchszeit keine Veränderung.

Damit dürfte der Beweis erbracht sein, daß die Sprengung der gekuppelten Gallensäuren sich in weitgehender Unabhängigkeit von der Zerstörung der Cholsäurestruktur vollzieht, und daß es sich bei beiden Vorgängen um zwei voneinander verschiedene Mechanismen des intravitalen Gallensäurenabbaues handelt.

VI. Über den bakteriellen Abbau der Cholsäure im Darm.

Dürfen wir auf Grund unserer Ergebnisse die fermentative Gallensäurenspaltung an der Kupplungsstelle in die Gesamtheit der Organkomplexe jenseits der Darmwand verlegen, so läßt sich der Cholsäureabbau im Gegensatz hierzu diesseits der Darmwand in den Darmkanal lokalisieren, wo er in engster Beziehung zu der vitalen Tätigkeit der Darmbakterien steht. Schon die früher erwähnten Reagenzglasversuche von Exner und Heyrowski, Licht über den Einfluß von Bakterien auf Gallensäuren sprechen in diesem Sinne, wenn auch von diesen Autoren die bakterielle Zerstörung der Cholsäure erst nach vieltägiger Bebrütung beobachtet wurde. Diese bakterielle Cholsäurezerstörung ist, wie uns eigene Versuche gezeigt haben, auch nach 24 Stunden deutlich nachweisbar: Versetzt man, wie wir es in Anlehnung an unsere bisherige Versuchsanordnung getan haben, die 2tägige Kotmenge eines Mäusepaares mit einer bekannten kolorimetrisch bestimmten Gallensäurenmenge und läßt das Gemisch 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, so ist gegenüber dem Ausgangsmaterial die kolorimetrisch erfaßbare Cholsäuremenge innerhalb dieser Zeit um etwa 25% verringert.

Demgegenüber bleibt in dem Stuhlgallensäurengemisch der Gallensäurenaminostickstoff bei gasometrischer Bestimmung unverändert. Das bedeutet, daß unter dem Einfluß der Darmbakterien, nicht unter der Einwirkung der Darmfermente (Rosenthal und v. Falkenhausen) die gekuppelten Gallensäuren zu gekuppelten

Abbauprodukten umgewandelt werden, bei denen die Bindung zwischen Aminosäuren und dem Cholsäurerest nicht aufgehoben wird.

Man darf angesichts dieses raschen bakteriellen Cholsäureabbaues hieraus wohl den Schluß ziehen, daß die in den Darm übertretenden Gallensäuren noch innerhalb des Darmlumens in einem gewissen Umfange diesem bakteriellen Zerstörungsprozeß anheimfallen.

VII. Die pathophysiologische Bedeutung der gallensäurenspaltenden Organfermente (Taurocholasen und Glykocholasen). Schlußfolgerungen und Zusammenfassung.

Aus den in den vorangehenden Abschnitten geschilderten Untersuchungen an der in toto verarbeiteten Maus geht hervor, daß die Gallensäuren nicht unveränderliche Endprodukte darstellen, und daß diesseits und jenseits der Darmwand sich ein Abbau der Gallensäuren vollzieht. Entsprechend der verschiedenen Topik der Abbauvorgänge der gepaarten Gallensäuren ist auch ihr Mechanismus ein prinzipiell verschiedenartiger: Der enterale Zerstörungsprozeß ist bakterieller Natur und greift am Cholsäurekomplex der gekuppelten Gallensäuren an, der parenterale Abbaumechanismus ist an Organfermente gebunden und führt zu einer Sprengung der Gallensäuren an ihrer Kuppelungsstelle mit Glykokoll und Taurin.

Die unter der Wirkung der Darmbakterien abgebauten Gallensäuren sind nicht zu wertlosen Schlackensubstanzen geworden: An ihnen haften unverändert Glykokoll, das zur Eiweißsynthese oder zur Kupplung der Glykocholsäure erneut herangezogen werden kann, sowie das Taurin, das als Abbauprodukt des Cystinstoffwechsels dem Organismus nur in begrenztem Vorrat zur Verfügung steht (v. Bergmann, Foster, Whipple und Hooper), und das daher als besonders wertvoller Körper für die Synthese der Taurocholsäure angesehen werden muß. Von hier aus eröffnet sich ein Verständnis für die physiologische Bedeutung der gallensäurenspaltenden Fermente in den Organzellen, der Taurocholasen und Glykocholasen: Man wird sich vorstellen dürfen, daß die bakteriell abgebauten, aber noch gekuppelten Gallensäurenderivate ebenso wie ein Teil der unveränderten Gallensäuren resorbiert werden, und daß durch die fermentativen Leistungen der Leber die an den Cholsäurederivaten haftenden Aminosäuren abgespalten werden, um dann von neuem zur Kupplung mit freien Gallensäuren, zur Bildung von Taurocholsäuren und Glykocholsäuren Verwendung zu finden. So bedeuten die die Kupplung der Gallensäuren sprengenden Organfermente ge-

wissermaßen einen physiologischen Sparmechanismus, mit dessen Hilfe aus weitgehend veränderten bakteriellen Zersetzungsprodukten der Gallensäuren Taurin und Glykokoll intermediär wiedergewonnen und dem Organismus von neuem zur Gallensäurensynthese zur Verfügung gestellt wird.

Neben ihrer Funktion als Sparmechanismus kommt den Taurocholasen und Glykocholasen möglicherweise auch die Bedeutung eines physiologischen Regulationsmechanismus der Gallensäurensekretion zu, der sowohl in quantitativer wie qualitativer Richtung in den Mechanismus der Gallensäurenausscheidung eingreift. Berücksichtigt man, daß unter physiologischen Verhältnissen die Gallefähigkeit der Gallensäuren an die Kupplung mit Glykokoll und Taurin gebunden ist, und daß Taurin für sich allein nicht gallefähig ist (v. Bergmann), so kann von der Tätigkeit dieser Organfermente nicht nur die zur Ausscheidung gelangende Gallensäurenmenge, sondern auch die Relation zwischen Glykocholsäuren und Taurocholsäuren in der Galle beeinflußt werden: Je größer die fermentative Spaltung der gepaarten Gallensäuren jenseits der Darmwand ist, desto größer müssen auch die Mengen von freien Cholaten und freien Taurin werden, die durch die Gallenwege wegen ihrer mangelnden Gallenfähigkeit nicht oder nur unvollkommen ausgeschieden werden. Andererseits können aber diese so eingesparten Taurin- und Cholatvorräte je nach Bedarf wiederum zur Synthese von Glykocholsäure und Taurocholsäure herangezogen werden. Auf diese Weise können die gallensäurenspaltenden Fermente quantitativ und qualitativ auf die Gallenausscheidung einen gewissen Einfluß gewinnen, und es bleibt im einzelnen zu erwägen, ob nicht die spontanen Schwankungen zwischen Glykocholsäure und Taurocholsäure, wie man ihnen z. B. in der menschlichen Duodenalgalle in gewissen Grenzen begegnet (Rosenthal und v. Falkenhausen) in einer gewissen Abhängigkeit von dem Tätigkeitszustand der von uns beschriebenen Fermente stehen.

Haben wir bisher die physiologische Bedeutung der gallensäurenspaltenden Organfermente bei intakter Leber diskutiert, so wäre schließlich auch daran zu denken, daß unter pathologischen Bedingungen, wenn die kranke Leber den Übertritt der Gallensäuren in den Kreislauf nicht mehr zu verhindern vermag, den gallensäurenspaltenden Organfermenten auch eine nicht unwichtige Funktion im Sinne eines Entgiftungsmechanismus zukommen kann. So hat Rywosch gezeigt, daß durch die Paarung mit Glykokoll und Taurin bestimmte Giftwirkungen der Cholsäure erheblich gesteigert werden, daß also gekuppelte Gallensäuren stärkere toxische Eigenschaften als freie

Cholate entfalten können. Dies gilt sowohl für die Blutkörperchen auflösende Kraft der gallensauren Salze wie für die Wirkung der Gallensäuren auf gelöstes Eiweiß. Setzt man die hämolysierende Kraft des glykocholsauren Natriums gleich Eins, so beträgt die des Natriumcholats das 4fache und die des Natriumtaurocholats das 12fache. Durch die fermentative Spaltung kann somit die hämolysierende Wirkung des Natriumtaurocholats auf die Erythrocyten um etwa 66% der ursprünglichen Toxizität herabgesetzt werden. Es ist nun in diesem Zusammenhange von Interesse, daß nach den Untersuchungen von Rosenthal, v. Falkenhausen und Freund die Verminderung der Gallensäurenproduktion beim mechanischen Ikterus ganz besonders die Glykocholsäure betrifft, so daß hierdurch im Gegensatz zur normalen menschlichen Galle die Taurocholate beträchtlich über die Glykocholate in der Galle der kranken Leber überwiegen können. Eine Herabsetzung der Giftigkeit der Glykocholsäure im Blute bei cholämischen Ikterusformen erscheint hiernach von untergeordneter Bedeutung, während eine Spaltung des Natriumtaurocholats zur Entgiftung des ikterischen Organismus in erheblicherem Maße beitragen kann.

Der Einfluß der Paarung der Gallensäuren auf die Toxizität tritt in ähnlicher Weise gegenüber Eiweißlösungen in die Erscheinung. So wird nach Rywosch Eiweiß in saurer Lösung durch gekuppelte gallensaure Salze gefällt, während cholsaures Natrium bei entsprechender Konzentration keine Veränderungen hervorruft. Es scheint somit die eiweißfällende Kraft der gepaarten Gallensäuren beträchtlich größer zu sein als die der freien Cholate. Man wird sich angesichts dieser Befunde ebenfalls vorstellen dürfen, daß mit der fermentativen Spaltung der gekuppelten Gallensäuren eine schädigende Wirkung auf die kolloidale Eiweißstruktur der Zellen und Säfte verhindert oder gemildert werden kann[1]).

1) Gegenüber den Befunden von Rywosch dürfte es vielleicht nur einen scheinbaren Widerspruch bedeuten, wenn nach Gillert die Giftigkeit der gepaarten Gallensäuren wesentlich geringer als die der freien sein soll. Seine Erfahrungen erstrecken sich auf die experimentelle akut tödliche Gallensäurenvergiftung des Kaninchens, die in keinen näheren Beziehungen zur cholämischen Blutbeschaffenheit bei klinischen Ikterusformen steht. Bei der experimentellen Gallensäurenvergiftung handelt es sich um eine so massige Überflutung des Kreislaufes mit Gallensäuren, wie sie niemals bei Leberkranken vorkommt (Morawitz und Bierich, Rosenthal und Wislicki, Herzfeld und Haemmerli, und während im Experiment das Bild der zentralen Atemlähmung des vergifteten Tieres im Vordergrunde der klinischen Symptome steht, kommen für toxische Gallensäurenwirkung im ikterischen Organismus nur chronische Gifteinflüsse wegen der geringen Konzentration der im Blute kreisenden Gallensäuren in Betracht.

So bietet das Schicksal der Gallensäuren im Organismus manche Analogien zum Schicksal des anderen charakteristischen Bestandteils der Galle, des Bilirubins: Wie die Tätigkeit der Darmbakterien von entscheidendem Einflusse auf die Umwandlung des Gallenfarbstoffs in Urobilin ist, so schieben sich auch die Darmbakterien als ein variierender Faktor in den Kreislauf der Gallensäuren ein. Ähnlich wie das Urobilin zum Teil resorbiert und sein Pyrrolkomplex von neuem in den Leberstoffwechsel wieder aufgenommen wird, so werden auch aus den Trümmern der im Darm zerstörten gekuppelten Cholate unter dem Einflusse der gallensäurenspaltenden Organfermente Taurin und Glykokoll zu erneuter Verwendung im Organismus jenseits der Darmwand freigemacht.

Literatur.

v. Bergmann, Hofm. Beitr. 1903, Nr. 4. — Bissinger und Lesser, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 168, S. 389. — Dieselben, Klin. Wochenschr. 1923, S. 2333. — Brugsch und Horsters, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1923, Bd. 38, S. 367. — Chabrol und Bénard, Gaz. des hôp. civ. et milit. 1921, Bd. 94, Nr. 28. — Exner und Heyrovski, Arch. f. klin. Chirurg. 1908, Bd. 86. — Foster, Hooper und Wipple, Journ. of biol. chem. 1919, Bd. 38, S. 353. — Gillert, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1926, Bd. 52, S. 779. — Herzfeld und Haemmerli, Schweiz. med. Wochenschr. 1924, Jahrg. 54, S. 141. — Huppert, Arch. f. Heilkunde 1864, Bd. 6, S. 236. — Hoppe-Seyler, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1863, Bd. 26. — Licht, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 153, S. 159. — Morawitz und Bierich, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1907, Bd. 56. — Naunyn, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1868. — Neubauer, Biochem. Zeitschr. 1922, Hft. 4/6, S. 556; Klin. Wochenschr. 1923, S. 1065; 1924, S. 883. — Paschkis, Med. Jahrb. Wien 1884, S. 159. — Pohl, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 30, Hft. 1/6. — Rosenkranz, Würzburger phys. mediz. Verhandl. N. F. 1879, Bd. 13; Virchow-Hirsch Jahrb. 1879. — Rosenthal und v. Falkenhausen, Klin. Wochenschr. Jahrg. 2, Nr. 24 und 32. — Dieselben und Freund, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1926, Bd. 111, S. 170. — Rosenthal und Wislicki, Ebenda 1926, Bd. 117, S. 8. — Rywosch, Arb. a. d. physiol. Inst. Dorpat II. — Schiff, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1870, Bd. 3, S. 598. — Socoloff, Ebenda Bd. 11. — Thannhauser, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1923, Bd. 141. — Tschernoff, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1884, Bd. 98. — Weiss, Über den Einfluß von Alkalien auf Sekretion u. Zusammensetzung der Galle. Inaug. Diss. Dorpat 1889. — Wertheimer, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 174, S. 564.

Lebenslauf.

Ich, Heinz Pommernelle, evangelisch, Thüringer, wurde am 10. Mai 1901 in Tempelhof bei Berlin als Sohn des Ingenieurs Alfred Pommernelle und seiner Ehefrau Lina geb. Prahl geboren. Anfang 1921 erhielt ich am Realgymnasium am Zwinger zu Breslau das Zeugnis der Reife, studierte fünf Semester Medizin in Breslau, wo ich im Sommer 1924 die ärztliche Vorprüfung bestand. Ein Semester studierte ich in Freiburg, nach vier weiteren Semestern in Breslau beendete ich hier im Mai 1926 die ärztliche Prüfung. Seitdem bin ich an der Medizinischen Universitätsklinik zu Breslau als Medizinalpraktikant tätig.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.